

HYDROXYCARBOXYLIC ACID POLYMER

Reference (1)

Patent Number: JP2209918
Publication date: 1990-08-21
Inventor(s): KUDO HARUYOSHI; others: 04
Applicant(s): NIPPON SHOJI KK
Requested Patent: JP2209918
Application Number: JP19890031694 19890209
Priority Number(s):
IPC Classification: C08G63/08; A61L27/00; C08G63/08
EC Classification:
Equivalents: JP2992694B2

Abstract

PURPOSE: To provide the title new, bioabsorbable copolymer producible in high efficiency, useful for surgical materials such as absorbable operational sutures or medical carriers, made up of alpha-type malic acid-glycolic acid unit.
CONSTITUTION: The objective copolymer made up of recurring unit of formula I [R1 is 1-10C chain alkylene, (aryl-substituted) 1-5C alkylidene, etc.; R2 is H, aralkyl, etc.; x is 0.001-0.99]. It is suggested that this copolymer be prepared by copolymerization between a monomer of formula II (R3 is carboxyl-protective group) and a cyclic diester of alpha-hydroxycarboxylic acid (pref. glycolide or lactide), etc. Specifically, for example, bulk polymerization is carried out in an inert atmosphere using as initiator tin octylate.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

BEST AVAILABLE COPY

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 平2-209918

⑬ Int.Cl.¹

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成2年(1990)8月21日

C 08 G 63/08
A 61 L 27/00
C 08 G 63/08NLW A 6904-4J
Y 6971-4C
NMA B 6904-4J

審査請求 未請求 請求項の数 3 (全12頁)

⑯ 発明の名称 ヒドロキシカルボン酸共重合体

⑰ 特 願 平1-31694

⑱ 出 願 平1(1989)2月9日

⑲ 発 明 者 工 藤 治 義 大阪府高槻市牧田町5-42-505
 ⑲ 発 明 者 堀 内 総 一 郎 大阪府大阪市天王寺区堀越町5-14
 ⑲ 発 明 者 北 尾 敏 男 京都府京都市西京区大枝南福西町2-9-2
 ⑲ 発 明 者 木 村 良 晴 滋賀県近江八幡市鷹飼町1126
 ⑲ 発 明 者 城 谷 健 二 兵庫県尼崎市西立花町1-4-8
 ⑲ 出 願 人 日本商事株式会社 大阪府大阪市東区石町2丁目30番地
 ⑲ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

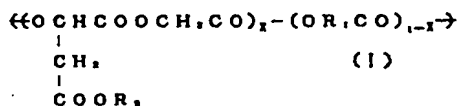
明 細 書

1. 発明の名称

ヒドロキシカルボン酸共重合体

2. 特許請求の範囲

1. 式



(式中、R₁は炭素数1～10の直鎖または分枝状のアルキレン基、各アルキレンの炭素数が1～2のアルキレンオキシアルキレン基または所望によりアリールで置換された炭素数1～5のアルキリデン基、R₂は水素、炭素数1～12の直鎖または分枝状のアルキル基、アラルキル基、輪鎖の環基または塩を形成する基、xは0.001～0.99の数値を意味する)で示される繰り返し単位からなるヒドロキシカルボン酸共重合体。

2. R₁がエチリデン基、R₂が水素である請求項第1項のヒドロキシカルボン酸共重合体。

3. R₁がメチレン、R₂が水素で、分子量が1

0.000～300,000である請求項第1項の

ヒドロキシカルボン酸共重合体。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は生体吸収性ポリマーとして有用な新規なヒドロキシカルボン酸共重合体に関する。

従来の技術

近年、生体吸収性ポリマーの医用材料への利用が進んでおり、とりわけ、ポリヒドロキシカルボン酸は生体内で非特異的加水分解を受けて、ヒドロキシカルボン酸になり、代謝経路を通じて体外に排出され、体内に蓄積される危険性が少ないので、生体の一時補修材や薬剤のキャリアーとして利用されている。

このヒドロキシカルボン酸の重合体および共重合体の代表例としては、ポリグリコール酸(PGA)やポリ乳酸(PLA)およびその共重合体があるが、これらは繊維に加工されて生体吸収性の手術用縫合糸として市販され、臨床分野ですでに広く使用されている。

一方、オキシ酸の一種であるリンゴ酸は1分子内に2つのカルボキシル基を有しており、そのホモポリマーはポリマー側鎖にカルボキシル基を有するので薬物を担持できるなどの機能性があるが、水中で強い酸性を示し、担持した薬物を分解したり、側鎖のカルボキシル基の自己触媒によって主鎖のエステル結合が加水分解されることがあり、目的によっては分解速度がやや速すぎる欠点を有することが知られている。

このリンゴ酸のポリマーには、ポリマー形成の仕方により、

式:



で示されるαタイプと

式:



で示されるβタイプが知られている。このうち、βタイプのポリリンゴ酸およびその共重合体につ

2-201926号および特開昭62-212423号に開示されている。

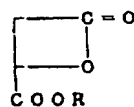
解決しようとしている課題

しかしながら、分子内閉環化合物である4員環のβ-マロラク톤の開環重合によって得られるポリマーはβタイプであり、その反応性はラクチドやグリコリドとはかなり異なり、共重合ではその組成比のコントロールが容易でなく不利であることが予測される。

また、αタイプおよびβタイプの単独またはそれらの混在した共重合体についてはその製造法が縮重合であり、得られるポリマーの分子量は最大で5,000程度である。

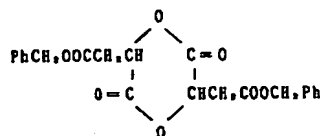
一方、マライドジベンジルエステルの開環重合によって、αタイプのポリリンゴ酸が得られるが、そのモノマーであるマライドジベンジルは、大量合成が困難であり、共重合においては大きな側鎖の存在のため、他のモノマーとの共重合性が低く、収量も低くなり、αタイプのリンゴ酸共重合体の合成法は未だ確立されるに至っていない。

いては、例えば、米国特許第4265247号に式:



で示されるβ-マロラク톤のベンジルエステルを開環重合したポリマーが開示されている。

αタイプのポリリンゴ酸およびリンゴ酸-乳酸共重合体については、式:



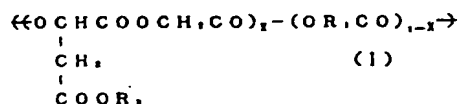
で示されるマライドジベンジルエステルを単独、あるいはラクチドと開環重合したポリマーが報告されている(高分子学会予稿集、35,2330(1985))。

また、αタイプおよびβタイプ、または、それらの混在したポリリンゴ酸およびリンゴ酸の共重合体の縮重合による製造法については、特開昭6

このような事情に鑑み、本発明者らはポリマー内にαタイプのリンゴ酸を有する共重合体を効率的に合成するため、鋭意研究を重ねた。その結果、反応性の高い新規な六員環ジエステルモノマーを得ることに成功し、すでに特許出願した(特願昭63-146640号)。その後さらに研究を続けた結果、この六員環ジエステルモノマーを、環状ジエステルであるグリコリドおよびラクチド、ω-ヒドロキシカルボン酸の分子内閉環エステルであるラクトン類と共重合することによって、αタイプのリンゴ酸-グリコール酸単位を含む新規なヒドロキシカルボン酸共重合体が効率よく得られることを見だし、本発明を完成するに至った。

課題を解決するための手段

本発明は式:



(式中、R₁は炭素数1~10の直鎖または分枝状のアルキレン基、各アルキレンの炭素数が1~

2のアルキレンオキシアルキレン基または所望によりアリールで置換された炭素数1~5のアルキリデン基、R₁は水素、炭素数1~12の直鎖または分枝状のアルキル基、アラルキル基、糖類の残基または塩を形成する基、xは0.001~0.999の数を意味する)で示される繰り返し単位からなる新規ヒドロキシカルボン酸共重合体を提供するものである。

本発明の式(1)で示されるヒドロキシカルボン酸共重合体において、R₁で示されるアルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、デカメチレン、プロパン-1,2-ジイル、2-メチルプロパン-1,2-ジイル、ペンタン-1,2-ジイル、3-メチルブタン-1,2-ジイル、2-メチルブタン-1,2-ジイル、ブタン-1,3-ジイル、ペンタン-1,4-ジイルなど、アルキレンオキシアルキレン基としては、例えば、メチレンオキシエチレン、エチレンオキシエチレンなど、アルキリデン基としては例えば、エチリ

デン、プロピリデン、ブチリデン、ペンチリデン、ベンジリデン、2-フェニルエチリデンなどが挙げられ、好ましくはメチレン、エチレン、ペンタメチレンおよびエチリデンである。

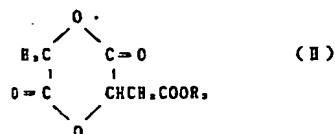
R₂で示されるアルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシルなど、アラルキル基としてはベンジル、スチリルなど、糖類の残基としては、例えば、D-グルコース、D-フラクトース、D-キシロース、L-アラビノースなどの単糖類、サッカロース、ラクトース、マルトースなどの少糖類、デンプン、グリコーゲン、セルロース、キチンなどの多糖類の残基があげられ、好ましくはメチル、エチル、イソプロピル、あるいはベンジルである。塩を形成する基としては、カルボキシル基と造塩するいずれの基でもよく、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属、マグネシウム、カルシウム、バリウムのようなアル

カリ土類金属、アンモニウム、アミン、その他各種の塩基性基が挙げられる。

xは0.001~0.999の範囲の数を意味し、共重合体を合成する際の以下のモノマーの仕込比に依存して、得られた共重合体に占めるリンゴ酸-グリコール酸単位の組成比を示す。

本発明の式(1)で示されるポリマーは、一般に、1,000~1,000,000の分子量を有し、例えば、R₁が炭素数が2以上のアルキレン基またはアルキリデン基で、R₂が水素の場合、約1,000から300,000、好ましくは10,000~100,000の分子量を有し、R₁がメチレン基で、R₂が水素の場合、10,000~300,000、好ましくは20,000~100,000の分子量を有する。

本発明のポリマーは式：



(式中、R₁はカルボキシル保護基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、tert-ブチルなどの低級アルキルおよびベンジルなどが挙げられ、好ましくは、メチル、エチルあるいはベンジルである)

で示されるモノマーと、もう一方のモノマーであるα-ヒドロキシカルボン酸の環状ジエステルまたはω-ヒドロキシカルボン酸の分子内閉環化合物であるラクトン類を共重合させることによって製造できる。

環状ジエステルとしては、例えば、グリコール酸、乳酸、2-ヒドロキシブタン酸、2-ヒドロキシペンタン酸、2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸、2-ヒドロキシヘキサン酸、2-ヒドロキシ-4-メチルペンタン酸、α-ヒドロキシフェニル酢酸および3-フェニル乳酸などの環状ジエステルが挙げられ、好ましくは、グリコール酸および乳酸の環状ジエステルであるグリコリドおよびラクチドである。

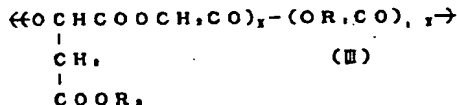
ω-ヒドロキシカルボン酸の分子内閉環エステル

ルであるラクトン類としては、例えば、 β -プロピオラクトン、 β -ブチロラクトン、 β -イソバレロラクトン、 β -カプロラクトン、 β -イソカプロラクトン、 β -メチル- β -バレロラクトン、 γ -ブチロラクトン、 γ -バレロラクトン、 δ -バレロラクトン、 δ -カプロラクトン、11-オキシデカン酸ラクトン、 p -ジオキサノン、1,5-ジオキセパン-2-オンおよび ϵ -カプロラクトンなどが挙げられ、好ましくは、 β -プロピオラクトンおよび ϵ -カプロラクトンである。

式(II)で示される化合物とこれらの環状ジエステルまたはラクトン類との共重合は、例えば、窒素またはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下、例えば、オクチル酸スズ、トリアルキルアルミニウム-水、塩化第二スズ、ジエチル亜鉛などのルイス酸触媒またはアルミニウムイソプロオキシドなどのアニオン触媒のような開始剤、好ましくはオクチル酸スズの10モル%から0.0001モル%、好ましくは1モル%から0.001モル%の存在下、100~230℃、好ましくは150~

チルピロリドン、エタノールまたはこれらの混合溶媒に溶解後、触媒、例えば、パラジウム-炭素（5および10%）または二酸化白金の存在下、水素化分解により、また、R₁が低級アルキル基である場合、緩和な加水分解によって、R₁が水素である式（I）の共重合体が得られる。得られたR₁が水素である共重合体の側鎖カルボキシ基は、通常のカルボキシ基として作用し、容易に化学修飾され、水酸基、アミノ基などの官能基を有する化合物と反応して、R₁が水素以外の基の式（I）の共重合体、例えば、側鎖がエステル化、酸アミド化されたポリマーとなり、ポリアニオン、または、ナトリウム塩、カルシウム塩などの無機塩となすことができる。例えば、カルボン酸のエステル化剤として知られているジアゾメタンおよびDMFジアルキルアセタール類、例えば、DMFジメチルアセタール、DMFジエチルアセタール、DMFジプロピルアセタール、DMFジイソプロピルアセタール、DMF-*n*-ブチルアセタール、DMF-*tert*-ブチルアセタールまたはD

180℃にて塊状重合を行うことができ、式:



(式中R₁は前記と同じ)

で示される共重合体が得られる。

また別法として、窒素またはアルゴンなどの不活性ガス雰囲気下、式(Ⅱ)で示される化合物と環状ジエステルまたはω-ヒドロキシカルボン酸のラクトン類とを溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、エチレングリコールおよびジエチレングリコールのジメチルエーテルなどのエーテル類、好ましくはトルエン中、開始剤の存在下に、50～180℃、好ましくは80～150℃にて、溶液重合しても同様に式(Ⅲ)で示される共重合体を得られる。

ついで、得られた共重合体の R がベンジル基である場合、溶媒、例えば、ヘキサフルオロイソプロパノール、ジオキサン、酢酸エチル、N-メ

MFジネオペンチルアルコールなどと容易に反応し、対応するエステルを与える。また、アルコール類、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、ブチルアルコール、イソブチルアルコール、sec-ブチルアルコール、tert-ブチルアルコール、ペンチルアルコール、ネオペンチルアルコール、ヘキシルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ラウリルアルコールなど、糖類、例えば、D-グルコース、D-フラクトース、その他の糖類などとは酸触媒、または、DCCなどの縮合剤を用いた通常の方法により反応させれば、側鎖がエステル化されたポリマーが得られる。

また、R₁は通常の方法によるエステル交換によって直接R₂に交換でき、R₁とR₂が同一の場合は、式(Ⅲ)の共重合体の保護基を脱離する必要はなくそのまま式(Ⅰ)の共重合体として用いることができる。

このように、式(Ⅱ)で示される化合物とグリコ

リド、ラクチド、 β -プロピオラクトンまたは ϵ -カプロラクトンとの共重合によって、式(Ⅲ)で示される共重合体を得られ、保護基を脱離することにより、式(1)のR₂が水素である共重合体、例えば、 α -リンゴ酸-グリコール酸、 α -リンゴ酸-グリコール酸-乳酸、 α -リンゴ酸-グリコール酸-3-ヒドロキシプロピオン酸、 α -リンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体を得られる。

なお、式(1)の化合物には、光学異性体が存在するが、ラセミ体も含めてそれらは全ての光学異性体は本発明に包含される。

かくして、得られた本発明の式(1)のヒドロキシカルボン酸共重合体は、ポリグリコール酸やポリ乳酸と同様に、吸収性手術用縫合糸などの種々の医療用材料やマイクロカプセルの器材および薬剤のキャリアーとして使用できる。

実施例

つぎに参考例および実施例を挙げて、本発明をさらに詳しく説明する。実施例中、ポリマーの分

温にて一晩放置した。エーテルで抽出し、抽出液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残った粗結晶をベンゼンから再結晶して、 β -ベンジルマレートを得た。この化合物2.0gおよびブロマセチルクロライド1.8.4gをエーテル300mlに溶かし、5℃以下に冷却し、1.1倍モル量のトリエチルアミン9.9gを含むエーテル溶液50mlを30分間にわたって滴下した。反応混合物をさらに室温にて6時間攪拌後、濾過し、濾液に水50mlを加え30分間攪拌した。エーテル層を分離し、数回水で洗浄後、硫酸ナトリウムを加えて乾燥した。濾過後、濾液を濃縮し、 β -プロモアセチルベンジルマレート2.9.7gを得た。収率96%。

この β -プロモベンジルマレート1.0gを含むDMF50ml溶液を、炭酸水素ナトリウム3.7gを含むDMF95.0ml溶液(不均一溶液)に、室温にて約8時間かけて滴下した。さらに室温にて12時間反応した後、濾過し、濾液を濃縮乾固する。残渣をイソプロパノール50mlで洗浄し、濾過し

た。得られた白色粉末をアセトン200mlに溶かし、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を少量のイソプロパノールで洗浄し、濾過後、濾液を濃縮し、十分に乾燥した。この白色粉末を昇華し、イソプロピルアルコールで再結晶して、針状結晶の β -BMD2.3gを得た。融点150℃。

参考例 1

モノマーの合成および精製

(1-a) β -ベンジルオキシカルボニルメチル-1,4-ジオキサソ-2,5-ジオン(以下 β -BMDと略す)の合成
特願昭63-145640号の方法に従って合成した。

すなわち、 β -アルバギン酸200gを80%硫酸200mlに溶解し、70℃に保ちながら、ベンジルアルコール500gを加えて反応させ、 β -位のカルボキシル基を保護した β -ベンジルアスパラレートを得た。この生成物100gに1N硫酸1400mlを加え、0~5℃にて攪拌しながら、亜硝酸ナトリウム47gを含む水溶液100mlを約3時間にわたって滴下し、30分間攪拌を続けた。さらに、亜硝酸ナトリウム10gを含む水溶液30mlを30分間にわたって滴下し、室

た。得られた白色粉末をアセトン200mlに溶かし、不溶物を濾去し、濾液を濃縮した。残渣を少量のイソプロパノールで洗浄し、濾過後、濾液を濃縮し、十分に乾燥した。この白色粉末を昇華し、イソプロピルアルコールで再結晶して、針状結晶の β -BMD2.3gを得た。融点150℃。

$[\alpha]_D^{25} = -12.7^\circ$ (アセトン)。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン- d_6)

δ (PPM)3.18(s, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 5.16(s, $\text{OCH}_2\text{CO}_2\text{H}$, 2H), 5.20(s, CH_2Ph , 2H), 5.68(t, OCH , 1H), 7.38(s, C_6H_5 , 5H)

(1-b) グリコリドの合成

ギルディングラ(ポリマー、20,1459(1979))の方法に準じてグリコール酸500gを180℃、4時間加熱して水分を除き、ついで、減圧下(18mmHg)、180℃で4時間加熱し、低分子量のポリグリコール酸300gを得た。この低分子量のポリグリコール酸100gに三酸化アンチモンを1%加え、減圧下(5mmHg)、28

0℃に加熱し、溜出してくる白色～褐色の留分を取り、酢酸エチルで再結晶を3～4回繰り返して白色の板状結晶60gを得た。融点83.5～84℃。

$^1\text{H-NMR}$ (アセトン d_6)

δ (PPM)5.10(OCH_2 , 2H)

(1-c) L-ラクチドの精製

市販L-ラクチド(ベーリンガー・マンハイム社製)を酢酸エチルで再結晶を2回繰り返して精製した。融点96～97.0℃。

(1-d) β -プロピオラクトンの精製

市販 β -プロピオラクトン(グランドラボラトリー社製)を減圧蒸留(14 mmHg, 53.5～54.0℃)して精製した。

(1-e) α -カプロラクトンの精製

市販 α -カプロラクトン(ナカライテスク社製)を減圧蒸留(5 mmHg, 90～90.5℃)して精製した。

実施例 1

リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体の

$\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$), 60.4(OCH_2CO), 66.5(OCH_2Ph), 68.2(OCHCO), 128.4(C_6H_5 由来の CH), 135.3(C_6H_5 由来の C), 166.2(OCH_2CO), 167.5(L-BMD由来の OCHCO), 168.2($\text{CO}_2\text{CH}_2\text{Ph}$), 169.4(L-ラクチド由来の OCHCO)

このL-BMD-L-乳酸共重合体8.0gをジオキサン-エタノール(75:25)の混合溶液800 μl に溶かし、該溶液に5%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒1gを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で1日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。反応終了後、メンブランフィルター(0.2ミクロン)で濾過してPd/Cを除去し、濾液を濃縮後、エーテル中で再沈殿した。得られた白色ポリマーを乾燥し、所望の分子量79,000のリンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体7.30gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (N,N-ジメチルホルムアミド- d_6)

δ (PPM)1.47(d, CHCH_2 , 3H), 3.0

8(m, CHCH_2CO , 2H), 4.67(m, OCH_2

製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:L-ラクチド=5:95)

参考例1で得られたBMD0.90g(3.41 mM)に参考例1で精製したL-ラクチド9.50g(65.91 mM)を加え、これにさらに、オクチル酸スズ(100 $\mu\text{g}/\text{ml}$)のトルエン溶液280 μl (0.01 M%)を加え、減圧下、トルエンを除去し、窒素中、160℃、2時間重合させた。反応生成物をジオキサンに溶かし、エーテル中で再沈殿を行った。得られた白色のポリマーを取り出し、乾燥して分子量57,000のL-BMD-L-ラクチド共重合体8.42gを得た。収率81%。

$^1\text{H-NMR}$ (クロロホルム- d)

δ (PPM)1.48(d, CHCH_2 , 3H), 2.90(m, CHCH_2CO , 2H), 4.61(m, OCH_2CO , 2H), 5.08(m, $\text{CHCH}_2\text{OCH}_2\text{Ph}$, 3H), 5.51(m, OCHCO , 1H), 7.23(s, C_6H_5 , 5H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (クロロホルム- d)

δ (PPM)16.5(CHCH_2), 35.2(CHCO , 2H), 5.08(m, CHCH_2 , 1H), 5.51(m, OCHCO , 1H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (N,N-ジメチルホルムアミド- d_6)

δ (PPM)17.2(CHCH_2), 35.2(CHCH_2CO), 60.4(OCH_2CO), 69.6(OCHCO), 166.9(OCH_2CO), 168.2(リンゴ酸単位由来の OCHCO), 170.4(乳酸単位由来の OCHCO)

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルおよび $^{13}\text{C-NMR}$ スペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体であることが確認された。

また、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルの5.5 ppm、4.7 ppm、5.1 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:L-乳酸=0.07:0.93であった。

実施例 2

リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:L-ラクチド=10:90)

参考例1で得られたBMD1.80g(6.81 mM)

M)に参考例1で精製したL-ラクチド9.00g(62.44mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(100mg/ml)のトルエン溶液280μl(0.01M%)を加え、減圧下、トルエンを除去し、窒素中、160℃、2時間重合させた。反応生成物をジオキサンに溶かし、エーテル中で再沈殿を行った。得られた白色のポリマーを取り出し、乾燥して分子量43,000のL-BMD-ラクチド共重合体9.18gを得た。収率85%。

このL-BMD-L-乳酸共重合体8.00gをジオキサン-エタノール(75:25)の混合溶液800mlに溶かし、該溶液に5%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒1gを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で1日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。反応終了後、メンブランフィルター(0.2ミクロン)で濾過してPd/Cを除去し、濾液を濃縮後、MeOH中で再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して、所望の分子量51,000のリンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体6.90gを得た。

98gを得た。収率98%。

このL-BMD-L-乳酸共重合体8.00gをジオキサン-エタノール(75:25)の混合溶液800mlに溶かし、該溶液に5%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒1gを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で1日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。反応終了後、メンブランフィルター(0.2ミクロン)で濾過してPd/Cを除去し、濃縮後、MeOH中に再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して、所望の分子量54,000のリンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体6.40gを得た。

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの5.5 ppm、4.7 ppm、5.1 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:L-乳酸=0.19:0.81であった。

実施例 4

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの5.5 ppm、4.7 ppm、5.1 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:L-乳酸=0.13:0.87であった。

実施例 3

リンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:L-ラクチド=15:85)

参考例1で得られたBMD2.70g(10.22mM)に参考例1で精製したL-ラクチド8.50g(58.97mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(100mg/ml)のトルエン溶液280μlを加え、減圧下、トルエンを除去し、窒素中、160℃、2時間重合させた。反応生成物をジオキサンに溶かし、エーテル中で再沈殿させた。得られた白色のポリマーを取り出し、乾燥して分子量37,000のL-BMD-L-ラクチド共重合体10.

リンゴ酸-グリコール酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:グリコリド=40:60)

参考例1で得られたBMD0.86g(3.27mM)に参考例1で得られたグリコリド0.57g(4.91mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(1.21mg/ml)のベンゼン溶液820μl(0.03M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、窒素中、160℃、3時間重合させた。反応生成物をヘキサフルオロイソプロパノールに溶かし、エーテル中で再沈殿させた。ポリマーを取り出し、乾燥して対数粘度(3.0℃、0.5mg/mlヘキサフルオロイソプロパノール溶液中){η}_{inh}=0.99のL-BMD-グリコリド共重合体0.84gを得た。収率45%。

¹H NMR(ヘキサフルオロアセトン-1,6重水)

δ (PPM) 3.18 (d, CHCH₂CO, 2H)、4.96 (t, OCH₂CO, 2H)、5.23 (s, OCH₂Ph, 2H)、5.76 (t, OCHCO, 1H)、7.

42 (s, C₆H₅, 5H)

¹³CNMR (ヘキサフルオロアセトン-1,6重水)

δ (PPM) 36.0 (CH₂CH₂CO), 61.7 (OCH₂CO), 69.2 (OCH₂Ph), 70.0 (OCHCO), 168.3 (OCH₂CO), 169.4 (OCHCO), 171.3 (CO, CH₂Ph)

このL-BMD-グリコリド共重合体0.28gをヘキサフルオロイソプロパノール30mlに溶かし、該溶液に5%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒140mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で3日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。反応溶液をメンブランフィルター(0.2ミクロン)で濾過してPd/Cを除去し、濾液を濃縮後、エーテル中で再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して対数粘度(30℃、0.5mg/mlヘキサフルオロイソプロパノール溶液中)(η)_{inh}=0.60、分子量30,000の、所望のリンゴ酸-グリコール酸共重合体0.13gを得た。

¹HNMR (ヘキサフルオロアセトン-1,6重

5)

参考例1で得られたBMD0.32g(1.22mM)に参考例1で得られたグリコリド2.71g(23.36mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(1.21mg/ml)のベンゼン溶液825μl(0.01M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、窒素中、170℃、3時間重合させた。反応生成物をヘキサフルオロイソプロパノールに溶かし、エーテル中で再沈殿させた。得られたポリマーを取り出し、乾燥して、対数粘度(30℃、0.5mg/mlヘキサフルオロイソプロパノール溶液中)(η)_{inh}=1.81のL-BMD-グリコリド共重合体1.98gを得た。収率65.5%。

このL-BMD-グリコリド共重合体2.40gをヘキサフルオロイソプロパノール120mlに溶かし、該溶液に10%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒600mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で3日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。反応液をメンブランフィルター(0.2ミクロン)で濾過してPd/Cを除去し、濃縮後、エーテル

水)

δ (PPM) 3.14 (d, CHCH₂CO, 2H), 4.95 (t, OCH₂CO, 2H), 5.74 (t, OCHCO, 1H)

¹³CNMR (ヘキサフルオロアセトン-1,6重水)

δ (PPM) 35.2 (CHCH₂CO), 61.7 (OCH₂CO), 70.2 (OCHCO), 169.5 (OCH₂CO), 172.3 (OCHCO), 172.5 (CH₂CO, H)

¹HNMRスペクトルおよび¹³CNMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸共重合体であることが確認された。

また、¹HNMRスペクトルの3.1ppm、5.0ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸:グリコール酸=0.175:0.825であった。

実施例 5

リンゴ酸-グリコール酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:グリコリド=5:9

中で再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して対数粘度(30℃、0.5mg/mlヘキサフルオロイソプロパノール溶液中)(η)_{inh}=1.12、分子量55,000の所望のリンゴ酸-グリコール酸共重合体1.52gを得た。

¹HNMRスペクトルおよび¹³CNMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸共重合体であることが確認された。

また、¹HNMRスペクトルの2.8ppm、4.7ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸:グリコール酸=0.04:0.96であった。

実施例 6

リンゴ酸-グリコール酸-3'-ヒドロキシプロピオン酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:β-プロピオラクトン=10:90)

参考例1で得られたBMD0.41g(1.54mM)に参考例1で精製したβ-プロピオラクトン1.00g(13.88mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(2mg/ml)のベンゼン溶液150μl(0.

0.3 M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、
真空下、170℃、3時間重合させた。反応生成物をジオキサン3 mlに溶かし、エーテル中で再沈降させた。エーテル不溶部およびエーテル可溶部に分けて、乾燥後、エーテル不溶部から分子量3,100のL-BMD-β-プロピオラクトン共重合体1.17を得た。収率83%。

¹H NMRスペクトル(ジメチルスルホキシド-d₆)

δ (PPM) 2.36 (t, CH₂CH₂CO, 2H), 2.86 (m, CHCH₂CO, 2H), 4.08 (t, OCH₂CH₂CO, 2H), 4.67 (m, OCH₂CO, 2H), 4.96 (s, OCH₂Ph, 2H), 5.24 (t, OCHCO, 1H), 7.31 (s, C₆H₅, 5H)

¹H NMRスペクトル(ジメチルスルホキシド-d₆)

δ (PPM) 2.60 (t, CH₂CH₂CO, 2H), 2.90 (m, CHCH₂CO, 2H), 4.35 (t, OCH₂CH₂CO, 2H), 4.67 (m, OCH₂CO, 2H), 5.28 (m, OCHCO, 1H)

¹³C NMRスペクトル(ジメチルスルホキシド-d₆)

δ (PPM) 33.0 (CH₂CH₂CO), 35.5 (CHCH₂CO), 59.5~60.6 (OCH₂CH₂CO), 66~69 (OCHCO), 166.9~171.9 (CH₂CH₂CO, OCH₂CO, OCHCO, CHCH₂CO, H. 連続配列により複雑なパターンを示す)

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-3ヒドロキシプロピオン酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの2.9 ppm, 4.7 ppm, 4.4 ppmのシグナルの積分値から算出した共

¹³C NMRスペクトル(ジメチルスルホキシド-d₆)

δ (PPM) 33.0 (CH₂CH₂CO), 35.4 (CHCH₂CO), 59.6~60.6 (OCH₂CH₂CO), 66~69 (OCH₂Ph, OCHCO), 128.4 (C₆H₅由来のCH), 135.7 (C₆H₅由来のC), 166.8~171.9 (CH₂CH₂CO, OCH₂CO, OCHCO, CO, C₆H₅, 連続配列により複雑なパターンを示す)

このL-BMD-β-プロピオラクトン共重合体0.50gをジオキサン/エタノール(1:1)80 mlに溶かし、該溶液にパラジウム/炭素(Pd/C, 5%)触媒100 mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で3日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。メンブランフィルター(0.2ミクロン)でろ過してPd/Cを除去し、濃縮後、エーテル中で再沈降し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して、分子量2,000の所望のリンゴ酸-グリコール酸-3ヒドロキシプロピオン酸共重合体0.36gを得た。

重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:3ヒドロキシプロピオン酸=0.19:0.81であった。

実施例 7

リンゴ酸-グリコール酸-3-ヒドロキシプロピオン酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:β-プロピオラクトン=40:60)

参考例1で得られたBMD0.65g(2.47 mM)に参考例1で精製したβ-プロピオラクトン0.27g(3.70 mM)を加え、これに、オクテル酸スズ(2 mg/ml)のベンゼン溶液375 μl(0.03 M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、真空下、170℃、3時間重合させた。反応終了後、得られたポリマーをジオキサン3 mlに溶かし、エーテル中で再沈降させた。エーテル不溶部およびエーテル可溶部に分けて、乾燥後、分子量7,000のL-BMD-β-プロピオラクトン共重合体0.79gを得た。収率86%。

このL-BMD-β-プロピオラクトン共重合体0.30gをジオキサン/エタノール(1:1)8

0.2gに溶かし、該溶液に5%パラジウム/炭素(Pd/C)触媒90mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で3日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。メンブランフィルター(0.2ミクロン)でろ過してPd/Cを除去し、ろ液を濃縮後、エーテル中に再沈殿し、ポリマーを取り出し、乾燥して、分子量1,700のリンゴ酸-グリコール酸-3ヒドロキシプロピオン酸共重合体0.22gを得た。

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-3ヒドロキシプロピオン酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの2.9 ppm, 4.7 ppm, 4.4 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:3ヒドロキシプロピオン酸=0.66:0.34であった。

実施例 8

リンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキ

¹³C NMR(クロロホルム-d)

δ (PPM) 24.9, 27.7, 28.9 (CH₂, CH₂, CH₂, CH₂), 33.5 (CH₂, CH₂, CO), 35.4 (CH₂, CH₂, CO), 59~61 (OCH₂, CO), 63.5 (OCH₂, CH₂), 66~67 (OCH₂, Ph), 67~69 (OCHCO), 128.0 (C₆H₅由来のCH), 134.8 (C₆H₅由来のC), 166.3~171.7 (OCH₂CO, OCHCO, CO, CH₂Ph, CH₂CH₂CO, 連続配列により複雑なパターンを示す)

このL-BMD-ε-カプロラクトン共重合体0.50gをジオキサン/エタノール(7:3)70mlに溶かし、該溶液にパラジウム/炭素(Pd/C, 5%)触媒200mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で2日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。メンブランフィルター(0.2ミクロン)でろ過してPd/Cを除去し、濃縮後、エーテル中で再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して、分子量14,000のリンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体

サン酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:ε-カプロラクトン=10:90)

参考例1で得られたBMD0.26g(0.97mM)に参考例1で精製したε-カプロラクトン1.00g(8.76mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(2mg/ml)のベンゼン溶液590μl(0.03M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、窒素中、170℃、3時間重合させた。反応生成物をジオキサン3mlに溶かし、エーテル中で再沈殿させた。エーテル不溶部およびエーテル可溶部に分けて、乾燥後、エーテル不溶部から分子量31,000のL-BMD-ε-カプロラクトン共重合体0.80gを得た。収率63.6%。

¹H NMR(クロロホルム-d)

δ (PPM) 1.15~1.51 (n, (CH₂)₈, 6H), 2.16 (t, CH₂CH₂CO, 2H), 2.85 (n, CHCH₂CO, 2H), 3.94 (t, OCH₂CH₂, 2H), 4.66 (n, OCH₂CO, 2H), 5.10 (s, OCH₂Ph, 2H), 5.49 (n, OCHCO, 1H), 7.30 (s, C₆H₅, 5H)

0.40gを得た。

¹H NMR(クロロホルム-d)

δ (PPM) 1.22~1.53 (n, (CH₂)₈, 6H), 2.18 (t, CH₂CH₂CO, 2H), 2.83 (n, CHCH₂CO, 2H), 3.99 (t, OCH₂CH₂, 2H), 4.51 (n, OCH₂CO, 2H), 5.44 (n, OCHCO, 1H)

¹³C NMR(クロロホルム-d)

δ (PPM) 25.5, 28.4, 24.8 (CH₂, CH₂, CH₂, CH₂), 34.1 (CH₂, CH₂, CO), 35.8 (CH₂, CH₂, CO), 61.3 (OCH₂, CO), 64.2 (OCH₂, CH₂), 67~69 (OCHCO), 167.0~173.8 (OCH₂CO, OCHCO, CH₂CO, H, CH₂CH₂CO, 連続配列により複雑なパターンを示す)

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの2.8 ppm, 4.5 p

ppm 4.0 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:6-ヒドロキシヘキサン酸=0.221:0.779であった。

実施例 9

リンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体の製造(モノマー仕込モル比:L-BMD:ε-カプロラクトン=40:60)

参考例1で得られたBMD 0.37g(1.39mM)に参考例1で精製したε-カプロラクトン 0.24g(2.08mM)を加え、これに、オクチル酸スズ(2mg/ml)のベンゼン溶液 210μl(0.03M%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、窒素中、170℃、3時間重合させた。反応生成物をジオキサン 3mlに溶かし、エーテル中で再沈殿させた。エーテル不溶部およびエーテル可溶部に分けて、乾燥後、エーテル不溶部から分子量 20,000のL-BMD-ε-カプロラクトン共重合体 0.40gを得た。収率66%。

このL-BMD-ε-カプロラクトン共重合体

リンゴ酸-グリコール酸-乳酸共重合体の加水分解試験

(1)ポリ-L-乳酸の合成

参考例1で精製したL-ラクチド 3.0gにオクチル酸スズ(2mg/ml)のベンゼン溶液 0.45ml(0.03wt%)を加え、減圧下、ベンゼンを除去し、窒素中、170℃、3時間重合させた。反応終了後、反応生成物をジオキサン 15mlに溶かし、メタノール中で再沈殿させた。沈殿物を取り出し、乾燥後、分子量 300,000のポリ-L-乳酸 2.30gを得た。収率76.6%。

(2)フィルムの作成

(1)で合成したポリ-L-乳酸はクロロホルムに溶解し、ガラス板上にキャスト後、一昼夜放置して、徐々にクロロホルムを除去した。固化後、減圧乾燥し、生じたフィルムをガラス基板から剝離し、厚さ 0.1mmの透明なフィルムを得た(試料1)。

実施例1で合成したリンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体をジオキサンに溶解し、ガラス

0.30gをジオキサン/エタノール(7:3)70mlに溶かし、該溶液にパラジウム/炭素(Pd/C、5%)触媒 200mgを加え、反応容器内を水素で満たし、室温で2日間攪拌し、脱ベンジル化反応を行った。メンブランフィルター(0.2ミクロン)でろ過してPd/Cを除去し、ろ液を濃縮後、エーテル中に再沈殿し、白色のポリマーを取り出し、乾燥して、分子量 8,000の所望のリンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体 0.22gを得た。

¹H NMRスペクトルおよび¹³C NMRスペクトルの測定結果から、リンゴ酸-グリコール酸-6-ヒドロキシヘキサン酸共重合体であることが確認された。

また、¹H NMRスペクトルの2.7 ppm, 4.5 ppm, 3.9 ppmのシグナルの積分値から算出した共重合体の組成比はリンゴ酸-グリコール酸:6-ヒドロキシヘキサン酸=0.867:0.133であった。

実施例 10

板上にキャスト後、一昼夜放置して、徐々にジオキサンを除去した。固化後、減圧乾燥し、生じたフィルムをガラス基板から剝離し、厚さ約 0.1mmの透明なフィルムを得た。(試料2)

実施例2および実施例3で合成したリンゴ酸-グリコール酸-L-乳酸共重合体についても同様な操作でそれぞれフィルムを作成した。(試料3および試料4)。

(3)加水分解試験

それぞれ作成したフィルム、試料1-4(縦:50mm、横:5mm、厚さ:0.1mm)をエタノールに浸して殺菌し、ガラスアンプルにいれ、あらかじめ、100℃で2~3時間加熱して滅菌処理したpH 7.2のリン酸緩衝液 10mlを加えた後、ガラスアンプルを密閉し、37℃の水浴に浸した。所定時間経過後、アンプルを開封し、フィルムを取り出し、十分に水洗し、乾燥した。これらの各試料の分子量をGPCにより測定し、また、その形態を走査型電子顕微鏡により観察した。

対照のポリ-L-乳酸フィルム(試料1)は4週

間経過後も分子量の変化を認めなかったのに対し、リンゴ酸-グリコール酸単位を7%含む試料2は1週間で分子量が約半分になった。リンゴ酸-グリコール酸単位を13%含む試料3およびリンゴ酸-グリコール酸単位を19%含む試料4の分子量変化はそれよりもずっと早く、約1週間で初期分子量の1/10程度となった。このように、リンゴ酸含有率が増えるにしたがって、加水分解速度が著しく上昇する事が認められた。

走査型電子顕微鏡による観察では、試料1の1週間経過後のものは大きな割れ目が認められた。

実施例11

リンゴ酸-グリコール酸-乳酸共重合体の埋没試験

実施例10で作成した試料1、2、および3を常法によりエチレンオキシドガスで滅菌処理し、ウイスター系雄ラット(9週齢、体重:264~322g、10匹)の背部皮下に間隔をおいて埋入し、一定条件下のバリアー動物室で飼育した。所定時間(3、7、11および14日)経過後、ラットを

麻酔下、放血致死せしめ、直ちにフィルムを取り出し、水洗し、乾燥したものについて、分子量をGPCにより測定し、その形態を走査型電子顕微鏡により観察した。

埋没時間(日)とGPCにより測定した試料の分子量との関係を第1図に示す。図中、コントロールのポリ-L-乳酸(試料1)の分子量は変化している様に見えるが、これは測定に使用したGPCカラム(TSKゲルG4000H₈、7.5mmID×60cm)の排除限界に近いためであり、14日間経過後においても分子量がほとんど変化していない。

一方、リンゴ酸-グリコール酸単位を7%含む試料2は7日目に組織内で細片に破断され、分子量は2/3、14日目では分子量は約半分になった。リンゴ酸-グリコール酸単位を13%含む試料3は埋没後、3日目から、組織内で細片に破断され、分子量は約半分になり、7日目では約1/3、11日、14日目では組織内で細かく分断され、破片の回収が困難であった。

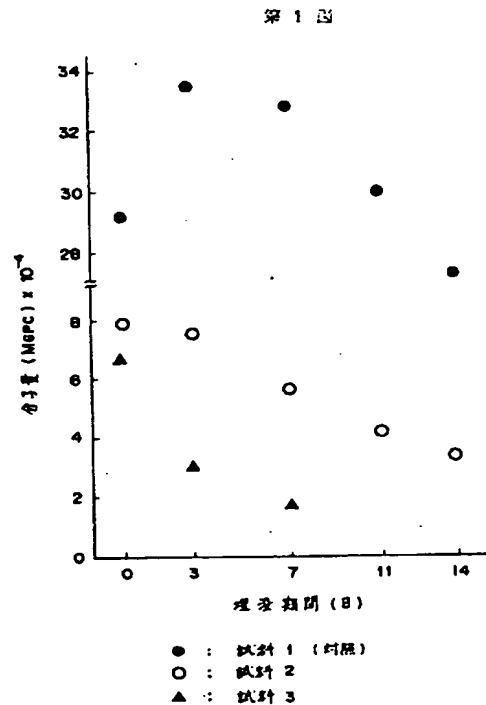
このように、リンゴ酸-グリコール酸単位の含有率が高い試料3の方が、生体内での分解速度は上昇することが認められた。両試料とも走査型電子顕微鏡による観察では埋没時間の経過にしたがって、フィルム表面に割れ目が生じ、分解し、劣化する様子が認められた。

発明の効果

本発明によれば繰り返し単位の中にαタイプのリンゴ酸単位とグリコール酸単位およびグリコール酸をはじめその他のヒドロキシカルボン酸単位を含む共重合体が効率よく得られる。得られた共重合体は高い生体適合性を有し、その共重合体組成を変えることや側鎖のカルボキシル基および末端のカルボキシル基に生体内での分解速度の調整を目的として疎水性の基を導入したり、薬物を担持させるような機能性をも合わせもつことができ、生体に対する種々の用途に使用できる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、本発明の共重合体フィルムの埋没試験の結果を示すグラフである。



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.